

Christian Markus Scholl
Dr. med.

Individualisierte Immunsuppressionstherapie mit Mycophenolsäure bei Vaskulitispatienten durch pharmakodynamisches Drug-Monitoring

Geboren am 17.11.1982 in Heilbronn
Ärztliche Prüfung am 18.11.2009 an der Universität Heidelberg

Promotionsfach: Innere Medizin
Doktormutter: Priv.-Doz. Dr. med. C. Sommerer

Die Mycophenolsäure (MPS) ist ein Immunsuppressivum, dessen Wirkung auf der Inhibition der Inosinmonophosphat-Dehydrogenase (IMPDH), dem Schlüsselenzym der De-novo-Synthese von Guanosinnukleotiden, beruht. Nach dem erfolgreichen Einsatz der MPS in der Transplantationsmedizin wird sie zunehmend auch bei der Maintenance-Therapie von Autoimmunerkrankungen, wie den ANCA-assoziierten Vaskulitiden eingesetzt. Derzeit erhalten die meisten Vaskulitispatienten eine Standarddosis von 1-2 g MPS am Tag, die von den einzelnen Patienten jedoch sehr unterschiedlich toleriert wird und unter der zahlreiche Nebenwirkungen verzeichnet werden. Die Folge sind Dosisreduktionen, welche die Gefahr eines Wiederaufflammens der Grunderkrankung in sich bergen.

Um das interindividuell sehr unterschiedliche Ansprechen auf eine MPS-Therapie näher zu beleuchten, wurde im Rahmen der vorliegenden Arbeit die IMPDH-Aktivität von Vaskulitispatienten und Patienten mit nicht-autoimmunen Erkrankungen vor und während einer solchen Therapie untersucht. Darüber hinaus wurde an einem Kollektiv von Vaskulitispatienten die Möglichkeit untersucht, die MPS-Immunsuppressionstherapie mit Hilfe eines therapeutischen Drug-Monitorings zu individualisieren. Neben dem bereits im klinischen Alltag angewandten pharmakokinetischen Monitoring, lag das Hauptaugenmerk hierbei auf dem pharmakodynamischen Monitoring, welches auf der Messung der IMPDH-Aktivität in mononukleären Zellen mit Hilfe einer nicht-radioaktiven Methode unter Verwendung der HPLC basiert. Denn während die Pharmakokinetik lediglich anzeigt, was der Körper mit dem Medikament macht, ist die Pharmakodynamik Ausdruck dessen, wie das Medikament auf den Körper wirkt. Für die Therapiekontrolle ist Letzteres von besonderem Interesse, weil so der tatsächliche Grad der Immunsuppression beurteilt werden kann.

In dieser Arbeit konnte eine enorme interindividuelle Variabilität der IMPDH-Aktivität vor Therapiebeginn (pT-IMPDH) gezeigt werden, die eine plausible Erklärung für das unterschiedliche Ansprechen auf MPS darstellt. Des Weiteren konnte erstmals eine Geschlechtsabhängigkeit der pT-IMPDH nachgewiesen werden. So wiesen die männlichen Patienten eine um 19 % höhere pT-IMPDH auf als die weiblichen. Keinen Einfluss auf die pT-IMPDH hatte hingegen die autoimmune oder andersartige Genese der Grunderkrankung, was sich in den gleichen pT-IMPDH-Niveaus von Vaskulitispatienten und Patienten mit nicht-autoimmunen Erkrankungen widerspiegelte. Die Übertragung der hier gefundenen Ergebnisse auf andere Patientenkollektive erscheint demnach zulässig. Die Nierenfunktion, das Alter, sowie die Standard-Labor und Blutbild-Parameter hatten ebenfalls keine Auswirkungen auf die pT-IMPDH. An einem Kollektiv von Vaskulitispatienten konnte außerdem gezeigt werden, dass Einzelmessungen der IMPDH-Aktivität vor oder während einer MPS-Therapie nur begrenzte Aussagekraft in Hinblick auf das Auftreten von MPS-Nebenwirkungen und Rezidiven der Grunderkrankung besitzen. Der Erfolg der MPS-Therapie bei Vaskulitiden wird durch die geringe Anzahl an Rezidiven im beobachteten Kollektiv unterstrichen. Eine zuverlässige Schätzung der IMPDH-Aktivität mit Hilfe von

Surrogatmarkern war nicht möglich. Die 12-stündigen pharmakokinetischen und pharmakodynamischen Monitoringuntersuchungen von Vaskulitispatienten zeigten enorme interindividuelle Unterschiede im Ansprechen auf MPS. So führten gleiche MPS-Dosierungen bei unterschiedlichen Patienten zu stark variierenden Wirkstoffspiegeln. Diese wiederum ließen keine zuverlässigen Rückschlüsse auf die IMPDH-Aktivität und somit den Immunstatus des einzelnen Patienten zu. Es konnte gezeigt werden, dass bei Patienten mit einer erniedrigten IMPDH-AEC₁₂ gehäuft Nebenwirkungen auftraten. Eine erhöhte IMPDH-AEC₁₂ war hingegen mit dem erhöhten Risiko Phasen erhöhter Krankheitsaktivität zu erleiden assoziiert. Diese beiden Ergebnisse demonstrierten den potentiellen Nutzen eines pharmakodynamischen IMPDH-Monitorings im klinischen Alltag. So konnten durch eine Kombination aus pharmakokinetischen und pharmakodynamischen Untersuchungen im untersuchten Kollektiv Patienten, die im späteren klinischen Verlauf eine Phase erhöhter Krankheitsaktivität erlitten, mit hoher Sensitivität und Spezifität im Rahmen einer Längsschnittstudie identifiziert werden. Die Begrenzung der standardmäßigen Anwendung dieser Form der Therapiekontrolle im klinischen Alltag besteht bislang allerdings in der Methode zur Messung der IMPDH-Aktivität, welche komplex, kosten- und zeitintensiv ist. Allerdings konnte im Rahmen dieser Arbeit eine Limited-Sampling-Strategie (C₁-C₂-C₆-C₈) ermittelt werden, mit deren Hilfe die Praktikabilität des Drug-Monitorings erhöht und die Kosten gesenkt werden können.

Die vorliegende Arbeit lieferte wichtige Belege dafür, dass das pharmakodynamische Monitoring ein wertvolles Instrument bei der Kontrolle und der individuellen Optimierung einer MPS-Maintenance-Therapie bei Vaskulitispatienten darstellt und einige der Limitierungen des bloßen pharmakokinetischen Monitorings kompensieren kann. Es ist in der Lage dem sehr unterschiedlichen Ausgangsniveau der pT-IMPDH Rechnung zu tragen und Patienten mit einem erhöhten Risiko sowohl für Rezidive, als auch für Nebenwirkungen zu identifizieren. Auf diese Weise könnte das Monitoring der IMPDH-Aktivität im klinischen Alltag helfen, das empfindliche individuelle Gleichgewicht zwischen einer ausreichenden Immunsuppression und dem Auftreten von MPS-assoziierten Nebenwirkungen oder Rezidiven zu wahren.